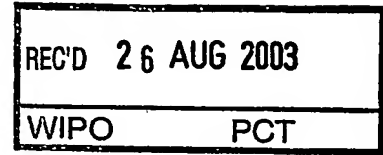
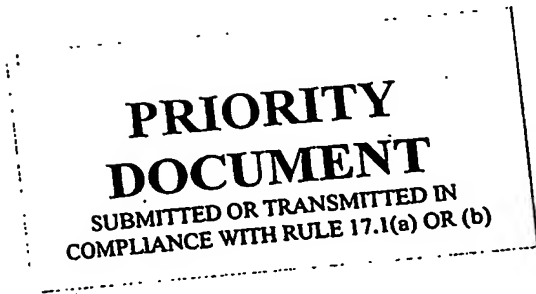


# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 33 724.1

**Anmeldetag:** 24. Juli 2002

**Anmelder/Inhaber:** Degussa AG, Düsseldorf/DE

**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxy- (2-thienyl) propanaminen

**IPC:** C 07 D, C 07 B

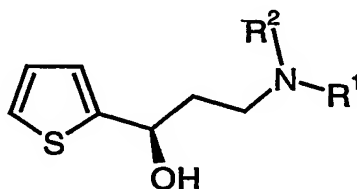
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 14. April 2003  
 Deutsches Patent- und Markenamt  
 Der Präsident  
 Im Auftrag

Agurks

**Verfahren zur Herstellung von 3-Hydroxy-(2-thienyl)propanaminen**

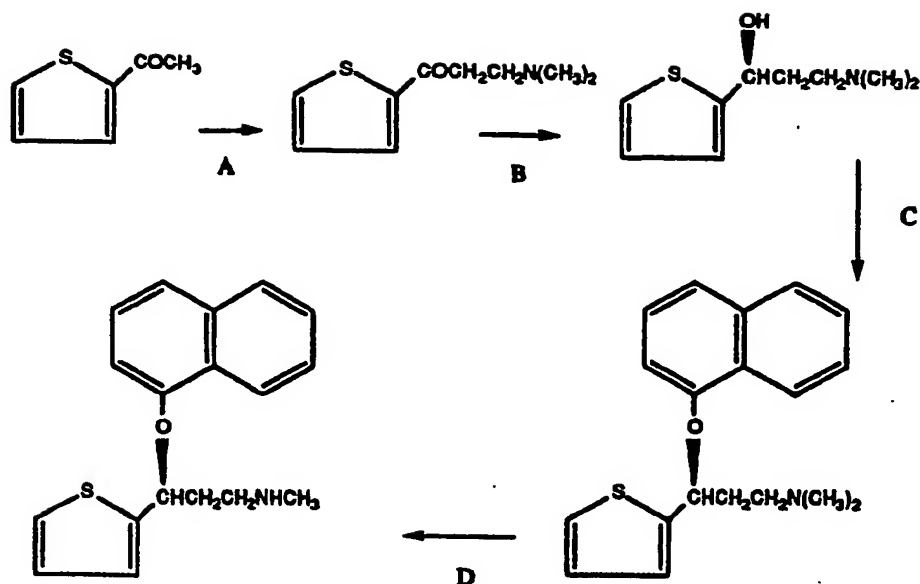
Die vorliegende Erfindung ist auf ein Verfahren zur enantioselektiven Hydrierung von speziellen  $\alpha$ -  
5 Heteroarylketonen gerichtet. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



(I)

Diese Verbindungsklasse findet Anwendung als Intermediate zum Aufbau von enantiomerenreinen bioaktiven Wirkstoffen,  
10 z.B. Duloxetine®.

Duloxetine®, (S)-(+)-N-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propanaminhydrochlorid, ist ein Pharmazeutikum, das als Antidepressivum und zur Behandlung von Urin-Inkontinenz angewandt wird. Es hemmt die Aufnahme sowohl von  
15 Norepinephrin (?) als auch von Serotonin. Die Synthese von Duloxetine® ist in EP-A-273 658, EP-A-457 559 und EP-A-650 965 ausführlich beschrieben.



- Ausgehend von 2-Acetylthiophen wird in Schritt A eine Aminomethylierung mit Dimethylamin und Formaldehyd
- 5 (Mannich-Reaktion) durchgeführt. Das entstandene 3-Dimethylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon wird in Schritt B mittels komplexer Hydride zum entsprechenden Alkohol 1-Hydroxy-1-(2-thienyl)-3-dimethylaminopropan reduziert. Der Alkohol wird dann in Schritt C mit einem Alkalimetallhydrid und 1-Fluornaphthalin, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Kaliumverbindung (siehe EP-A-650 965), in das
- 10 Naphthylderivat N,N-Dimethyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propanamin überführt. Im letzten Schritt D erfolgt dann die Demethylierung der Aminogruppe durch Umsetzung mit
- 15 einem Chlorameisensäureester, vorzugsweise Phenylchlorformiat oder Trichlorethylchlorformiat, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Mischung aus Zink und Ameisensäure (EP-A-457 559), gefolgt von alkalischer Hydrolyse des Carbamats zum N-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-
- 20 (2-thienyl)propanamin. Das (S)-(+)-Enantiomer des Produkts in Hydrochloridform ist das gewünschte Duloxetin®.

Da bei der obigen Synthese von N-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propanamin üblicherweise ein Racemat entsteht, sind besondere Maßnahmen zur gezielten Herstellung des (S)-(+)-Enantiomers erforderlich. So offenbart EP-A-457 559  
5 eine asymmetrische Reduktion in Schritt B durch einen Komplex aus Lithiumaluminiumhydrid und einem chiralen Liganden.

Nachteilig bei oben angeführtem Syntheseweg ist insbesondere Schritt D, die Demethylierung. Hierbei werden  
10 in der letzten Synthesestufe eines Arzneimittels stark ätzend wirkende Chlorameisensäureester, gegebenenfalls in Kombination mit toxischem Zink, eingesetzt und karzinogenes Methylchlorid wird freigesetzt. Es sind folglich im Anschluss aufwendige Trenn- und Reinigungsschritte  
15 unumgänglich. Eine Überführung der Dimethylaminogruppe in die gewünschte Monomethylaminogruppe in einem früheren Syntheseschritte wäre daher wünschenswert. Ein alternativer Syntheseweg für Duloxetin® würde über die Umsetzung von (S)-N-Methyl-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanamin zu (S)-(+)-  
20 N-Methyl-3-(1-naphthyloxy)-3-(2-thienyl)propanamin im letzten Schritt führen.

In EP-A-457 559 wird in Beispiel 1B die enantioselektive Reduktion von N-Benzyl-N-methyl-1-(2-thienyl)-1-propanon zu N-benzyl-N-methyl-3-( $\beta$ -hydroxy)-3-(2-thienyl)propanamin  
25 beschrieben. Allerdings ist kein Hinweis vorhanden, wie N-Methyl-N-benzyl-3-( $\beta$ -hydroxy)-3-(2-thienyl)propanamin debenzyliert werden kann. Untersuchungen der Erfinder der vorliegenden Anmeldung ergaben, dass die Umsetzung von N-Methyl-N-benzyl-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanamin mit  
30 Wasserstoff in Gegenwart herkömmlicher Palladium-Katalysatoren in Lösungsmitteln wie Alkoholen und Essigsäure nicht zum gewünschten debenzylierten Monomethylamin N-Methyl-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanamin führt.

Katalytische enantioselektive Hydrierungen von C=O-Doppelbindungen gehören mittlerweile zu den Standardreaktionen der organischen Chemie. Es hat sich jedoch gezeigt, dass nicht ein Katalysator oder eine Klasse von Katalysatoren auf alle Hydrierungen gleich gut anwendbar ist, sondern jedes Reduktionsproblem gesondert im Hinblick auf den Katalysatoreinsatz und die Bedingungen untersucht werden muss.

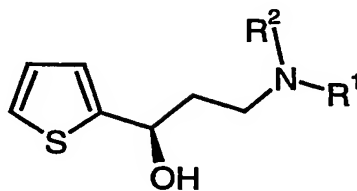
Die GB2351735 offenbart die Anwendung bestimmter Katalysatoren auf die Reduktion von speziellen  $\alpha$ -Arylmethylketone. Hingewiesen wird auch auf den Einsatz von sogenannten PhanePhos-Liganden in Kombination mit Ruthenium und einem chiralen Diamin bei der Reduktion dieses Substrates, was jedoch experimentell dort nicht verifiziert worden ist.

PhanePhos bezeichnet eine Klasse von Liganden, die in der US6043387 beschrieben sind. Die WO0174829 beschreibt den Einsatz dieser Liganden in Kombination mit bestimmten Diaminen bei der Hydrierung von Acetophenon.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Angabe eines Verfahrens zur enantioelektiven Reduktion von speziellen  $\alpha$ -Heteroarylketonen. Dieses Verfahren sollte im technischen Maßstab unter ökonomischen und ökologischen Gesichtspunkten besonders gut funktionieren, d.h. im Hinblick auf Raumzeit-Ausbeute, Enantiomerenüberschüsse, Robustheit und Stoffeinsatzkosten oder Abfallentsorgungskosten denn gängigen Methoden des Standes der Technik überlegen sein. Insbesondere sollte sich das Verfahren dazu eignen, bestimmte enantiomerenangereicherte Alkohole als Intermediate für die Duloxetine®-Herstellung in vorteilhafter Art und Weise zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird anspruchsgemäß gelöst. Anspruch 1 richtet sich auf das erfindungsgemäße Verfahren. Abhängige Unteransprüche beschreiben bevorzugte Ausführungsformen.

Dadurch, dass man in einem Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

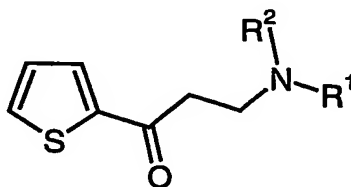


(I)

5

worin

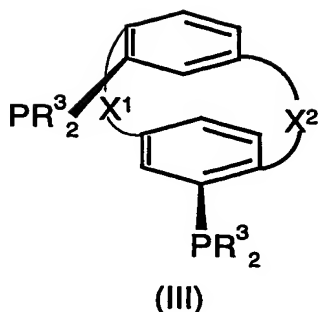
$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander stehen für H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)-Aryl, (C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>)-Aralkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>)-Heteroaryl, (C<sub>4</sub>-C<sub>19</sub>)-Heteroaralkyl, ((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)<sub>1-3</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, ((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)<sub>1-3</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)-Aryl, ((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl)<sub>1-3</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>)-Heteroaryl, oder die Reste  $R^1$  und  $R^2$  bilden zusammen eine (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylenbrücke, wobei diese mit einer oder mehreren (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)-Aryl, (C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>)-Aralkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>)-Heteroaryl, (C<sub>4</sub>-C<sub>19</sub>)-Heteroaralkyl-Resten unter Ausbildung von weiteren Chiralitätszentren substituiert sein können, durch enantioselektive Hydrierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

worin  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung annehmen, Katalysatoren einsetzt, die enantiomerenangereicherte Liganden der allgemeinen Formel (III),

25



worin

- 5  $X^1$  und  $X^2$  unabhängig voneinander stehen für eine  $(C_2-C_4)$ -Alkylenbrücke, wobei diese mit einer oder mehreren  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_6-C_{18})$ -Aryl,  $(C_7-C_{19})$ -Aralkyl,  $(C_3-C_{18})$ -Heteroaryl,  $(C_4-C_{19})$ -Heteroaralkyl-Resten unter Ausbildung von weiteren Chiralitätszentren substituiert sein können
- 10 jedes  $R^3$  gleich oder verschieden von den anderen sein kann und die Bedeutung eines der Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- 15  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_6-C_{18})$ -Aryl,  $(C_7-C_{19})$ -Aralkyl,  $((C_1-C_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $((C_1-C_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(C_6-C_{18})$ -Aryl sein kann,
- 20 ein Übergangsmetall und ein enantiomerenangereichertes Diamin aufweisen, gelangt man insbesondere überraschend, keinesfalls vorhersehbar und erfindungsgemäß besonders vorteilhaft zur Lösung der gestellten Aufgabe.
- Enantiomerenangereicherte Alkohole der allgemeinen Formel (II) sind mithilfe dieser Maßnahmen in sehr kurzen Reaktionszeiten und hohen Ausbeuten sowie ausgezeichneten Enantiomerenüberschüssen zu generieren.
- 25 Es ist vorteilhaft Verbindungen der Formel (I) einzusetzen, bei denen  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander stehen für  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_1-C_8)$ -Acyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkoxycarbonyl. So lassen sich z.B. Verbindungen in denen  $R^1$  Methyl und  $R^2$  eine unter diesen Hydrierbedingungen stabile N-Schutzgruppe ist nach

Reduktion durch Abspaltung der Schutzgruppe einfach und elegant in die gewünschten enantiomerenangereicherten N-monomethylierten Duloxetine®-Intermediate überführen.

- Geeignete N-Schutzgruppen sind dem Fachmann hinreichend bekannt (z.B. aus The Chemical Synthesis of Peptides, J. Jones, Oxford Science Publications, Clarendon Press, 1991). Insbesondere zählen zu dieser Klasse von Verbindungen die MeOC (Methyloxycarbonyl), EOC, FMOC, BOC oder Acetyl-Schutzgruppe. Ganz besonders bevorzugt ist die EOC (Ethoxycarbonyl) als Schutzgruppe.

- Als enantiomerenangereicherter Phosphinligand kann bei dem gegenständlichen Verfahren eine entsprechende Verbindung wie in der US 6043387, der WO0174829 oder GB2351735 eingesetzt werden. Ganz besonders bevorzugt ist jedoch der Einsatz des sogenannten PhanePhos-Liganden (s. GB2351735 S. 4, J. Am. Chem. Soc. 1998, 119, 6207).

- Als Diamin können ebenfalls alle dem Fachmann für diesen Zweck in Frage kommende enantiomerenangereicherte Diamin-Liganden herangezogen werden. Diese können ebenfalls den eben genannten Patentdokumenten oder J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 13529 entnommen werden. Ganz besonders bevorzugt ist der Einsatz von Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1,2-Cyclohexyldiamin, DPEN (WO0174829 S. 2), DIAPEN (WO0174829 S. 2).

- Als Übergangsmetalle können prinzipiell alle dem Fachmann für das Hydrierproblem tauglich erscheinende Übergangsmetalle herangezogen werden. Insbesondere sind dies Übergangsmetall ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ru, Rh, Ir, Pd, in jedweder dafür geeignet erscheinenden Oxidationsform. Als Ladungsausgleich können dem Gesamtkomplex aus Diamin, Phosphinligand und Übergangsmetall verschiedene Gegenionen wie z.B. OTf<sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup> oder BF<sub>4</sub><sup>-</sup> oder dergleichen beigemischt sein.



Es ist bekannt, enantioselektive katalytische Hydrierungen nach zwei prinzipiell unterschiedlichen Verfahrensvarianten (mit molekularem Wasserstoff oder per Transferhydrierung) auszuführen. Auch das gegenständliche Verfahren kann

- 5 entweder in Gegenwart von molekularem Wasserstoff oder mittels Transferhydrierung durchgeführt werden. Beide Verfahrensarten sind im Stande der Technik gewürdigt und können analog eingesetzt werden („Asymmetric transferhydrogenation of C=O and C=N bonds“, M. Wills et al. Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 2045; „Asymmetric transferhydrogenation catalysed by chiral ruthenium complexes“ R. Noyori et al. Acc. Chem. Res. 1997, 30, 97; „Asymmetric catalysis in organic synthesis“, R. Noyori, John Wiley & Sons, New York, 1994, S.123; „Transition metals for organic Synthesis“ Ed. M. Beller, C. Bolm, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, Bd.2, S.97; „Comprehensive Asymmetric Catalysis“ Ed.: Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Springer-Verlag, 1999).

- Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, wenn bei der  
20 erfindungsgemäßen Reaktion eine Base anwesend ist. Der Einsatz einer bevorzugten Base richtet sich nach verfahrenstechnischen bzw. kommerziellen Gesichtspunkten. Sie sollte möglichst preisgünstig sein, dafür aber besonders effektiv und sollte vor allen Dingen keinen  
25 negativen Einfluss auf z.B. die Enantiomerenreinheit der gebildeten Produkte besitzen. Vorteilhaft sind in diesem Zusammenhang Alkalialkoholate wie z.B. Natriummethanolat, Natriummethanolat oder Kaliumtert.-butylat sowie Kaliumisopropylat oder Carbonate oder Hydroxide der Alkali  
30 oder Erdalkalimetalle.

- Als Lösungsmittel kommen alle dem Fachmann für diesen Zweck in Frage kommende Lösungsmittel in Betracht, sofern sie sich gegenüber der erfindungsgemäßen Reaktion als inert erweisen. Insbesondere sind dies Alkohole, vorteilhaft die  
35 komplementären Alkohole der oben näher bezeichneten

Alkoholate wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, tert.-Butanol in deren wasserhaltiger oder nicht wasserhaltiger Form. Ganz besonders bevorzugt ist der Einsatz einer Mischung aus Isopropanol und Kaliumtert.-butylat.

- 5 Der Hydrierkatalysator aufweisend aus Diamin, Übergangsmetall und Phosphinligand wird vorteilhafterweise in einer Konzentration von 0,01-5 mol% bezogen auf das zu hydrierende Substrat eingesetzt. Besonders bevorzugt ist der Einsatz in einer Konzentration, bei der möglichst wenig
- 10 Katalysator bei einer möglichst optimalen Umsatzrate eingesetzt wird. Ganz besonders bevorzugt ist dies bei einer Konzentration von 0,1-1 mol% der Fall. Äußerst bevorzugt verwendet man 0,1-0,5 mol% an Katalysator.

- Die Temperatur während der Reaktion kann der Fachmann im
- 15 Prinzip beliebig wählen, solange eine ausreichend schnelle und selektive Reaktionsführung gewährleistet ist. Die Reaktion wird daher bevorzugt bei Temperaturen zwischen 0 und 100, mehr vorzugsweise zwischen 10 und 80 und besonders bevorzugt zwischen 20 und 60 °C durchgeführt.

- 20 Sofern man in Gegenwart von molekularem Wasserstoff hydriert sollte ein Wasserstoffdruck von 1-200, vorzugsweise 2-100 und besonders bevorzugt zwischen 5-80 bar eingestellt werden.

- Zur Herstellung des enantiomerenangereicherten N-Methyl-3-
- 25 (1-hydroxy)-3-(2-thienyl)propanamins geht der Fachmann so vor, dass er das entsprechende Keton in einem Alkohol löst, die Bestandteile des Hydrierkatalysators zur Mischung dazugibt und anschließend bei angemessener Temperatur und entsprechendem Wasserstoffdruck hydriert.

- 30 Da die Bestandteile des Hydrierkatalysator (Diamin und Phosphinligand) in mehreren Diastereomeren und enantiomeren Formen eingesetzt werden können und der jeweils resultierende Komplex daher in Bezug auf das zu hydrierende Substrat in sogenannten matched- oder mismatched-

Konfigurationen vorliegen kann, muss der Fachmann prüfen, welches Paar von enantiomerenangereichertem Diamin und enantiomerenangereichertem Phosphinligand im Hydrierkatalysator am geeignetsten arbeitet. Zur

- 5 Herstellung des (S)-N-Methyl-3-(1-hydroxy)-3-(2-thienyl)-propanamins hat sich beispielsweise der (S)-PhanePhos-RuCl<sub>2</sub>-(R,R)-DPEN-Komplex als Katalysator bewährt.

Als (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl sind anzusehen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl,  
10 Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl samt aller Bindungsisomeren.

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy ist ein über ein Sauerstoffatom an das betrachtete Molekül gebundener (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-Rest.

- 15 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Acyl ist ein über eine -C(=O)-Funktion ans betrachtete Molekül gebundener (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest.

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-carbonyl ist ein über eine -O-C(=O)-Funktion ans Molekül gebundener (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest.

- Unter einem (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)-Arylrest wird ein aromatischer Rest mit 6 bis 18 C-Atomen verstanden. Insbesondere zählen hierzu  
20 Verbindungen wie Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl-, Biphenylreste. Diese können einfach oder mehrfach mit (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Haloalkyl, OH, Cl, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> substituiert sein. Außerdem kann der Rest ein oder mehrere Heteroatome wie N, O, S aufweisen.

- 25 Ein (C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>)-Aralkylrest ist ein über einen (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest an das Molekül gebundener (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)-Arylrest.

- (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Haloalkyl ist ein mit einem oder mehreren Halogenatomen substituierter (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl-Rest. Als Halogenatome kommen insbesondere Chlor und Fluor in  
30 Betracht.

Ein (C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>)-Heteroarylrest bezeichnet im Rahmen der Erfindung ein fünf-, sechs- oder siebengliedriges aromatisches Ringsystem aus 3 bis 18 C-Atomen, welches Heteroatome wie z. B. Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel im Ring aufweist. Als solche Heteroaromaten werden insbesondere Reste angesehen, wie 1-, 2-, 3-Furyl, wie 1-, 2-, 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 3-Thienyl, 2-, 3-, 4-Pyridyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-Indolyl, 3-, 4-, 5-Pyrazolyl, 2-, 4-, 5-Imidazolyl, Acridinyl, Chinolinyl, Phenanthridinyl, 2-, 4-, 5-, 6-Pyrimidinyl. Diese können einfach oder mehrfach mit (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Haloalkyl, OH, Halogen, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl substituiert sein.

Unter einem (C<sub>4</sub>-C<sub>19</sub>)-Heteroaralkyl wird ein dem (C<sub>7</sub>-C<sub>19</sub>)-Aralkylrest entsprechendes heteroaromatisches System verstanden.

Unter dem Begriff (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylenbrücke ist ein (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest zu verstehen, der über zwei verschiedene C-Atome an das betreffende Molekül gebunden ist. Dieser kann einfach oder mehrfach mit (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Haloalkyl, OH, Halogen, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)-Arylrest substituiert sein.

Unter (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl versteht man Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bzw. Cycloheptyl oder Cyclooctylreste. Dieser kann einfach oder mehrfach mit (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Haloalkyl, OH, Halogen, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)-Arylrest substituiert sein.

Halogen ist Fluor, Chlor, Brom, Iod.

Die dargestellten chemischen Strukturen beziehen sich auf alle möglichen Stereoisomeren, die durch Abänderung der Konfiguration der einzelnen chiralen Zentren, Achsen oder Ebenen erreicht werden können, also alle möglichen Diastereomere, sowie alle darunter fallenden optischen Isomere (Enantiomere).

Enantiomerenangereichert oder enantiomer angereichert bezeichnet das Vorliegen von einem Enantiomer gegenüber seiner optischen Antipode im Gemisch mit >50%.

Die hier zitierten Schriften gelten als von der Offenbarung  
5 mitumfasst.

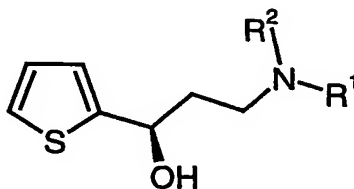
## Beispiel:

4.9 g (20,4 mmol) 3-N-Ethoxycarbonyl-N-methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon werden in einem 100 ml Büchi-Rührautoklav vorgelegt und evakuiert. 4.9 mg (0.51 mmol) (S)-PhanePhos-RuCl<sub>2</sub>-(1R, 2R)-Diphenylethyldiamin werden zusammen mit 0.8 ml (0.8 mmol) einer 1 M Kalium-tert. butylat-Lösung in 40 ml Isopropanol gelöst, 15 min gerührt und in den Autoklav gesaugt. Nach dem Spülen mit Wasserstoff werden 10 bar Wasserstoff aufgepresst und 2 h lang bei 40 °C hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Celithe filtriert und das Filtrat eingeeengt. Es verbleiben 4.1 g eines gelb-braunen Öls, das laut HPLC einen ee von 93.4 % aufweist.

Nach bekannter Arbeitsweise, die in der Anmeldung DE10207586 beschrieben ist, lässt sich aus dem enantiomerenangereicherten Material nach Abspaltung der Schutzgruppen der Monomethylalkohol mit > 99 % ee erhalten.

## Patentansprüche:

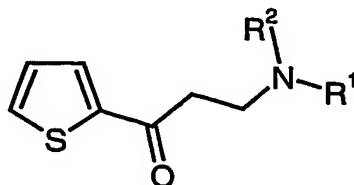
1. Verfahren zur Herstellung von  
enantiomerenangereicherten Verbindungen der  
allgemeinen Formel (I)



(I)

worin

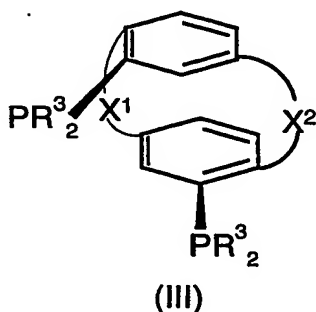
$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander stehen für H,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_1-C_8)$ -Acyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_6-C_{18})$ -Aryl,  $(C_7-C_{19})$ -Aralkyl,  $(C_3-C_{18})$ -Heteroaryl,  $(C_4-C_{19})$ -Heteroaralkyl,  $((C_1-C_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $((C_1-C_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(C_6-C_{18})$ -Aryl,  $((C_1-C_8)$ -Alkyl) $_{1-3}$ - $(C_3-C_{18})$ -Heteroaryl, oder die Reste  $R^1$  und  $R^2$  bilden zusammen eine  $(C_1-C_8)$ -Alkylenbrücke, wobei diese mit einer oder mehreren  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_6-C_{18})$ -Aryl,  $(C_7-C_{19})$ -Aralkyl,  $(C_3-C_{18})$ -Heteroaryl,  $(C_4-C_{19})$ -Heteroaralkyl-Resten unter Ausbildung von weiteren Chiralitätszentren substituiert sein können, durch enantioselektive Hydrierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

worin  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung annehmen,

mit einem Katalysator aufweisend einen enantiomerenangereicherten Phosphinliganden der allgemeinen Formel (III),



worin

$X^1$  und  $X^2$  unabhängig voneinander stehen für eine ( $C_2$ - $C_4$ )-Alkylenbrücke, wobei diese mit einer oder mehreren ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, ( $C_6$ - $C_{18}$ )-Aryl, ( $C_7$ - $C_{19}$ )-Aralkyl, ( $C_3$ - $C_{18}$ )-Heteroaryl, ( $C_4$ - $C_{19}$ )-

Heteroaralkyl-Resten unter Ausbildung von weiteren Chiralitätszentren substituiert sein können

jedes  $R^3$  gleich oder verschieden von den anderen sein kann und die Bedeutung eines der Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, ( $C_6$ - $C_{18}$ )-Aryl, ( $C_7$ - $C_{19}$ )-Aralkyl, (( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl)<sub>1-3</sub>-( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, (( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl)<sub>1-3</sub>-( $C_6$ - $C_{18}$ )-Aryl

sein kann,

ein Übergangsmetall und ein enantiomerenangereichertes Diamin.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Phosphinligand PhanePhos einsetzt.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Diamin eine Verbindung ausgewählt aus der



Gruppe bestehend aus 1,2-Cyclohexyldiamin, DPEN, DIAPEN einsetzt.

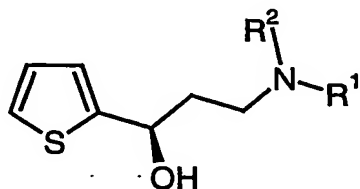
4. Verfahren nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
5 man als Übergangsmetall ein Metall ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ru, Rh, Ir, Pd einsetzt.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
10 man in Gegenwart von molekularem Wasserstoff oder mittels Transferhydrierung hydriert.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
15 man die Hydrierung in Gegenwart einer Base durchführt.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass  
20 man die Hydrierung in Lösungsmitteln ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methanol, Ethanol, Isopropanol, tert.-Butanol in deren wasserhaltiger oder nicht wasserhaltiger Form durchführt.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
25 dadurch gekennzeichnet, dass man den Katalysator bestehend aus Diamin, Übergangsmetall und Phosphinligand in einer Konzentration von 0,1-0,5 mol% einsetzt.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
30 dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur während der Hydrierung zwischen 0 und

100, mehr vorzugsweise zwischen 10 und 80 und besonders bevorzugt zwischen 20 und 60 °C beträgt.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
5 dadurch gekennzeichnet, dass  
im Falle der Hydrierung mit molekularem Wasserstoff  
ein Wasserstoffdruck von 1-200, vorzugsweise 2-100 und besonders bevorzugt zwischen 5-80 bar eingestellt wird.

## Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

5 durch katalytische enantioselektive Hydrierung der entsprechenden Ketone. Eingesetzt werden u.a. Rutheniumkatalysatoren mit chiralen Diaminen und chiralen Bisphosphinen als Liganden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**